

1.- Presentación del proyecto

Nombre del proyecto: SIOP Ependymoma II. Un Programa Clínico
Internacional para el diagnóstico y tratamiento de los niños, adolescentes y adultos
jóvenes con ependimoma

Hospital: SEHOP- 18 hospitales

Investigador/a Principal: Dra Ana Fernández-Teijeiro

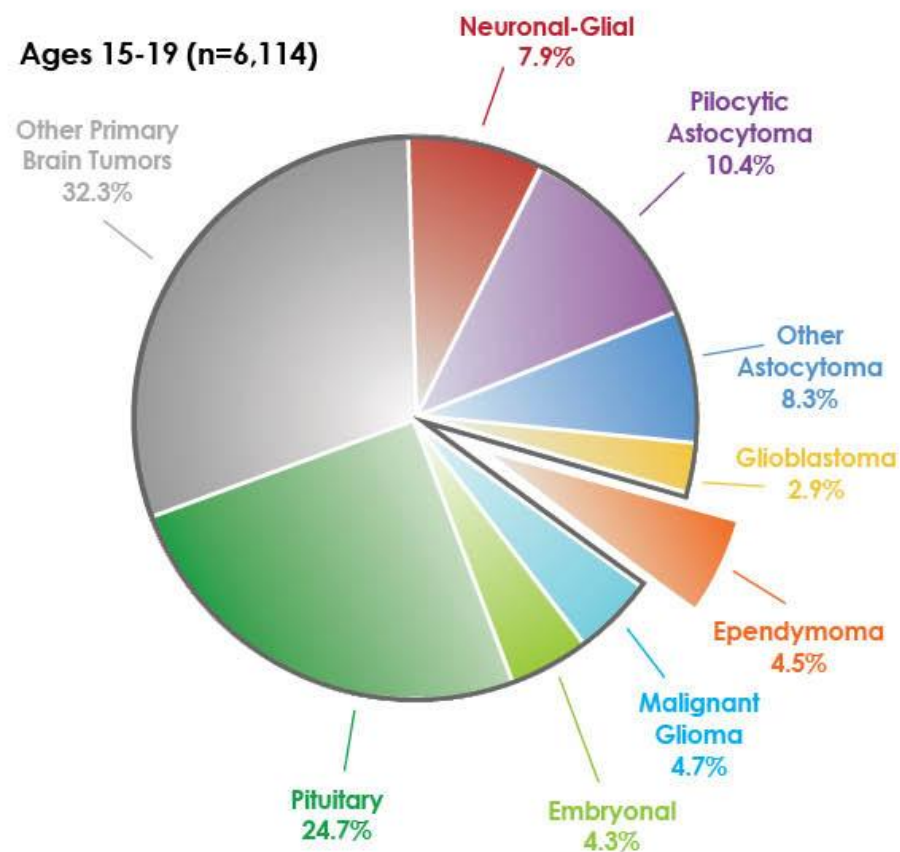
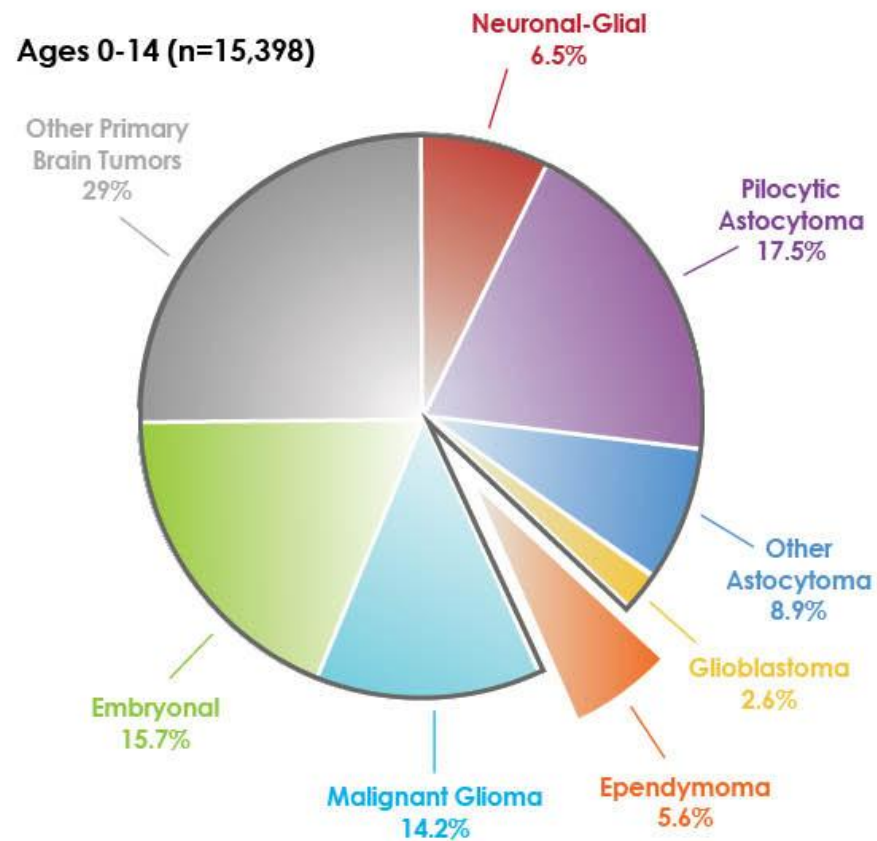
Coordinador/a: Dra. Carmen Garrido

Personal adscrito: Aina Nicolau (Sofpromed)



Ependimoma

Distribution of Childhood Primary Brain / CNS Tumors



Ependimoma

Edad

- <7 años (25-51% en < 3 años)
- Segundo pico: 30-50 años

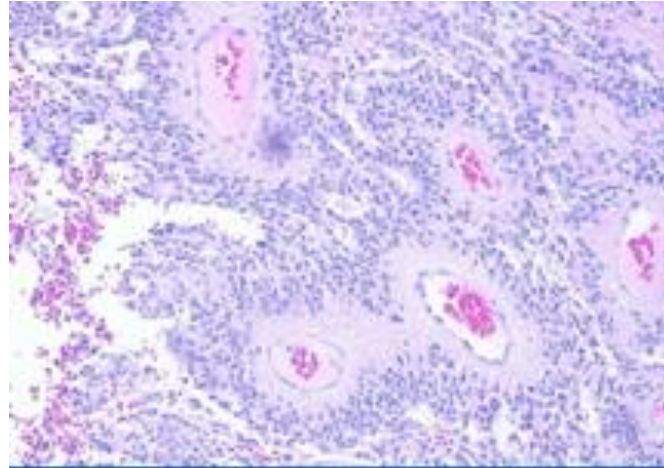
Localización

- **90% intracraneal**
- **2/3 en fosa posterior**
- **espinal**

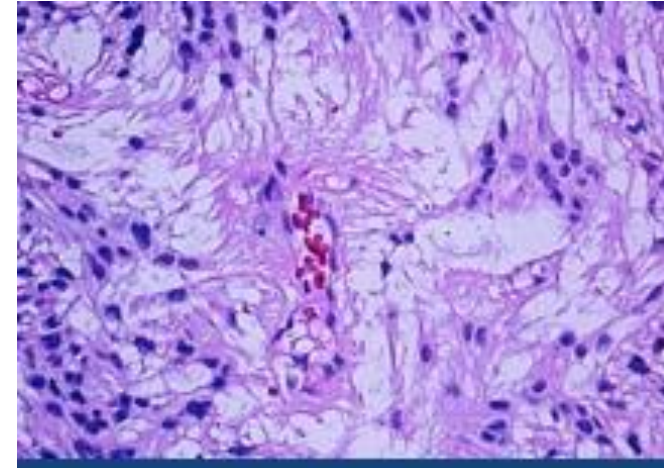
Edad/localización

- **<3 años: fosa posterior**
- **Adolescentes y adultos: médula (WHO I subependimoma y mixopapilar)**

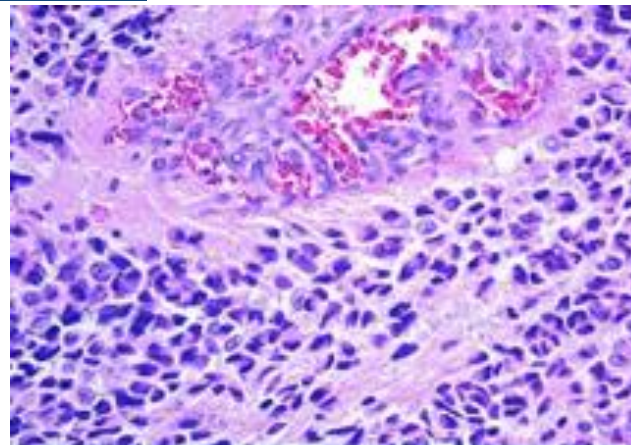
Clasificación WHO 2016



**WHO Grade I Ependymoma
(Myxopapillary)**



WHO Grade II Ependymoma



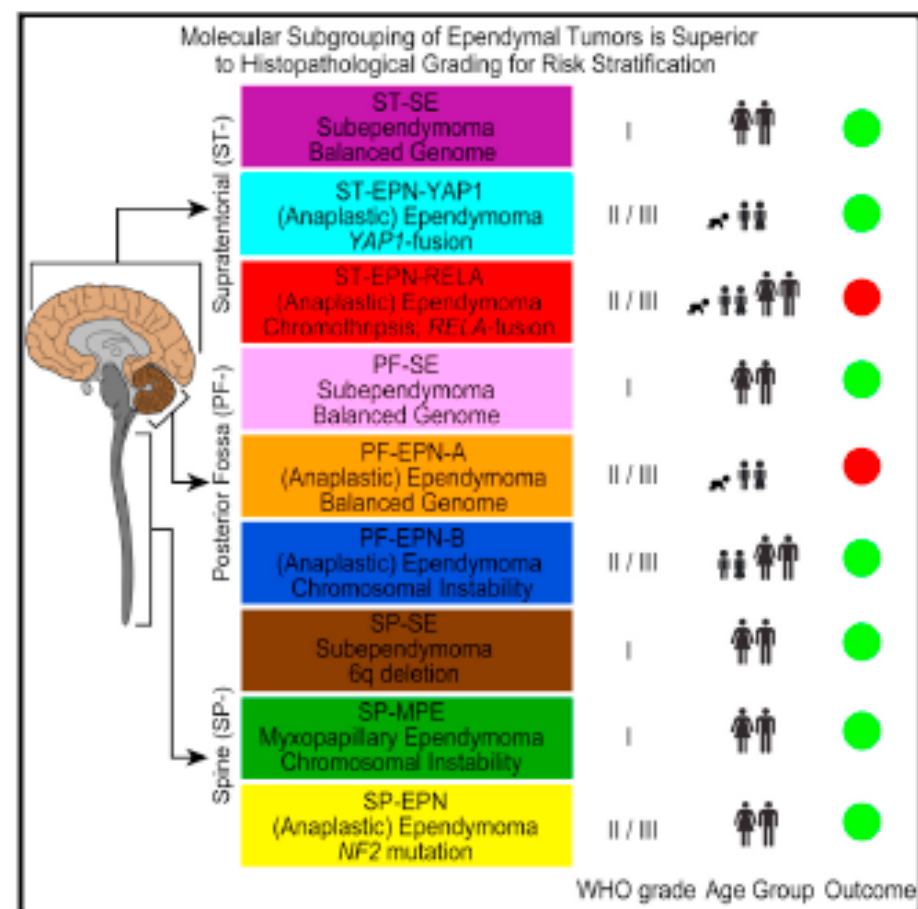
**WHO Grade III Ependymoma
(Anaplastic)**

Supratentorial ependymomas can be further subclassified as RELA-positive or RELA-negative
Can potentially recur as a higher grade tumor even after treatment

Cancer Cell

Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups

Graphical Abstract



Authors

Kristian W. Pajtler, Hendrik Witt, ...,
Marcel Kool, Stefan M. Pfister

Correspondence

m.kool@dkfz.de (M.K.),
s.pfister@dkfz.de (S.M.P.)

In Brief

Pajtler et al. classify 500 ependymal tumors using DNA methylation profiling into nine molecular subgroups. This molecular classification outperforms the current histopathological grading in the risk stratification of patients.

Molecular and clinical characteristics of ependymal tumor subgroups



Anatomic compartment	SPINE (SP-)			Posterior fossa (PF-)			Supratentorial (ST-)		
Molecular subgroup	SE	MPE	EPN	SE	EPN-A	EPN-B	SE	EPN-YAP1	EPN-RELA
Histopathology	Subependymoma (WHO I)	Myxopapillary ependymoma (WHO I)	(Anaplastic) ependymoma (WHO II/III)	Subependymoma (WHO I)	(Anaplastic) ependymoma (WHO II/III)	(Anaplastic) ependymoma (WHO II/III)	Subependymoma (WHO I)	(Anaplastic) ependymoma (WHO II/III)	(Anaplastic) ependymoma (WHO II/III)
Genetics	6q deletion	CIN	CIN; NF2 mutation	Balanced	Balanced	CIN	Balanced	Focal aberrations Chr. 11q; YAP1-fusion	Aberrations Chr. 11; chromothripsis; RELA-fusion
Age distribution									
Gender ratio									
Prognosis	Good	Good	Good	Good	Poor	Intermediate	Good	Good	Poor



Kun-Wei Liu et al., Sci. Signal. 2017;10:eaaf7593



Tratamiento actual ependimoma

Cirugía

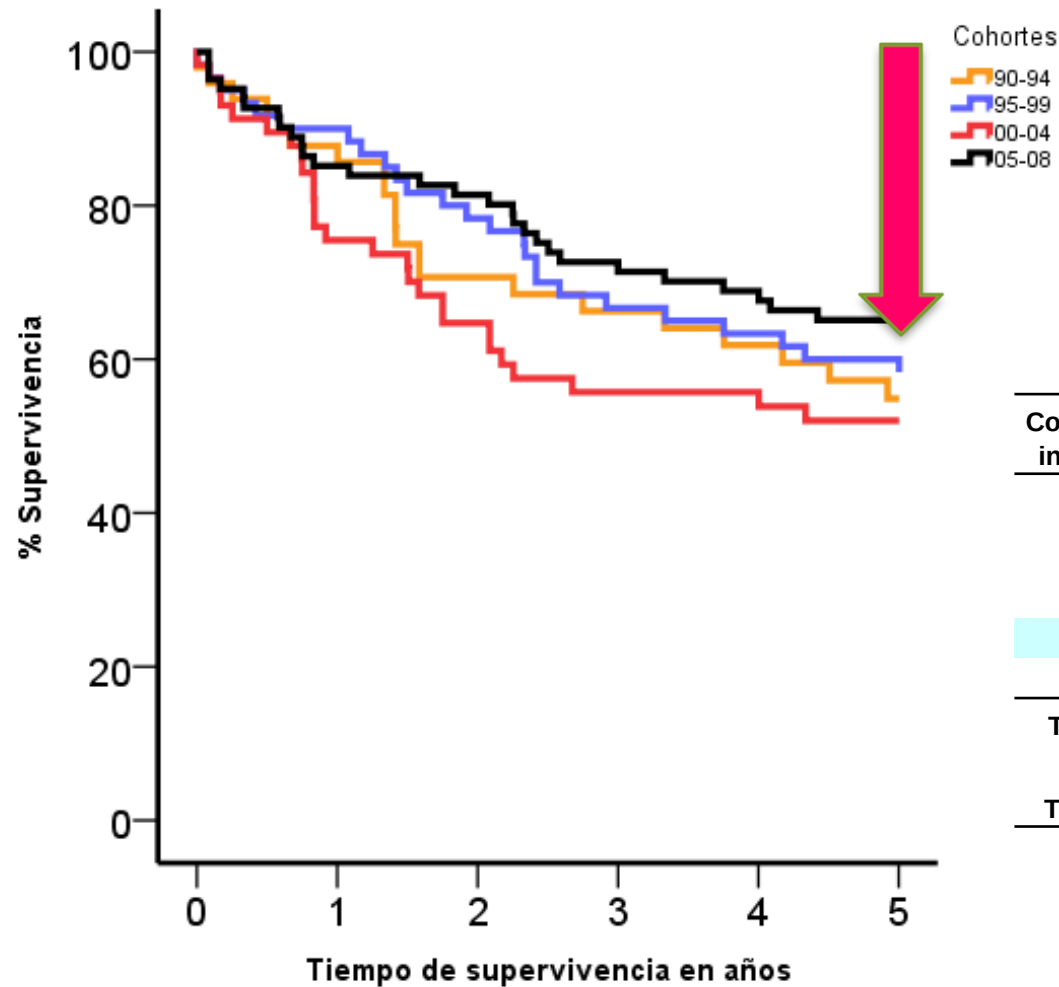
Objetivo: Resección completa
Sin secuelas neurológicas inaceptables



Radioterapia

Gold estandar: Merchant 2002

Supervivencia ependimoma RETI



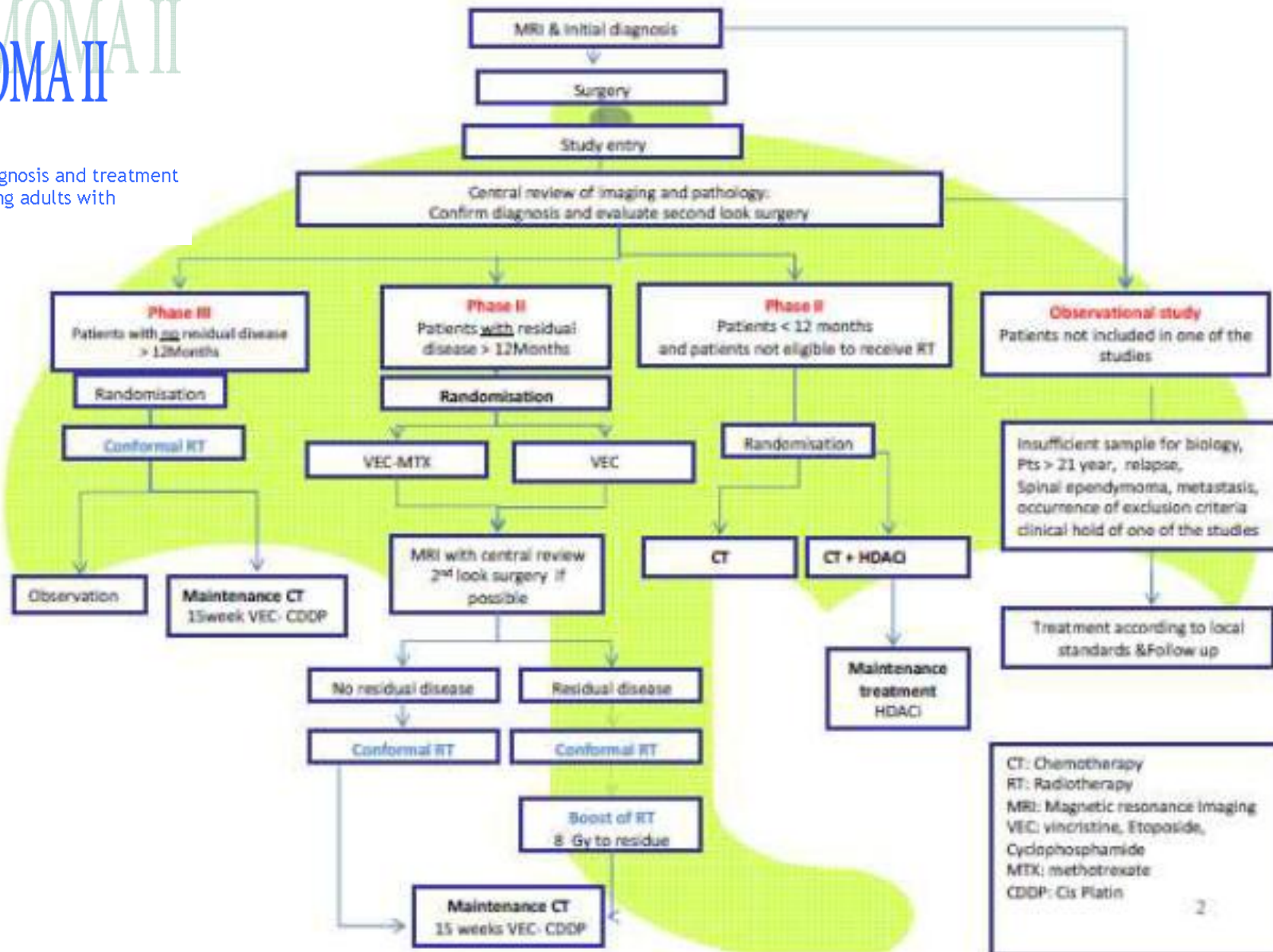
**Mortalidad
35-45%**

Cohortes de incidencia	n	% supervivencia	
		3 años	5 años
90-94	49	66(53-80)	55(40-69)
95-99	60	67(55-79)	58(46-71)
00-04	59	56(43-69)	52(39-65)
05-08	83	71(62-81)	64(53-74)
05-09	106	72(63-80)	
TOTAL 90-08	251		
Total 90-09	274		

**EFS 23-57%
OS 50-71%**

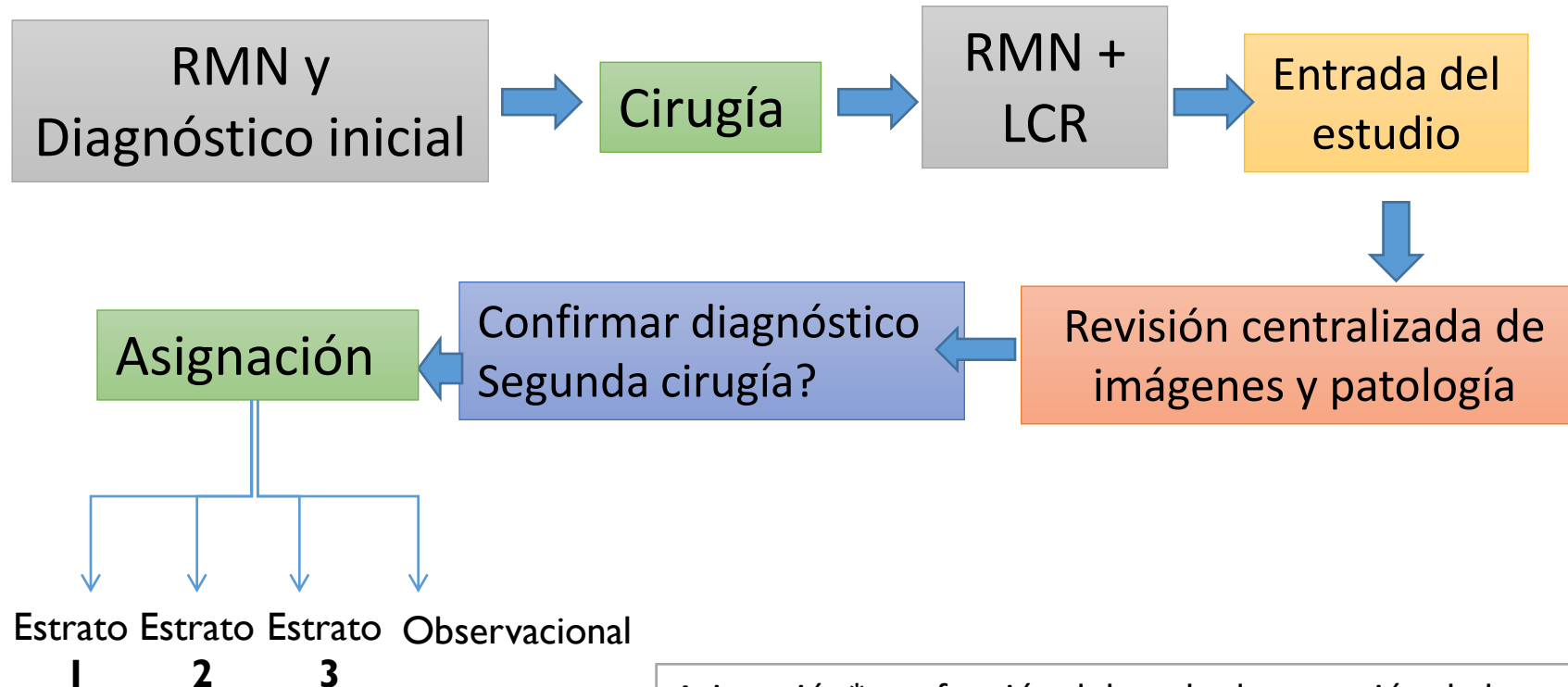
SIOP EPENDYMOMA II

An International Clinical trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Ependymoma



Diseño general del estudio

- Incluye
 - Revisión centralizada de RMN → evaluar el grado de resección antes y después de cirugía
 - Revisión patológica centralizada → confirmar el diagnóstico histológico



Asignación*: en función del grado de resección de la primera cirugía, edad o indicación de radioterapia

Equipo investigador-coordinador nacional



Ana Fernández-Teijeiro
Onco-Hematóloga pediátrica
Coordinadora nacional
HUVMacarena-Sevilla.



Carmen Garrido
Onco-Hematóloga pediátrica
H- Gregorio Marañón-
Madrid



Javier Márquez
Neurocirujano pediátrico
H. Virgen del Rocío-
Sevilla



José Hinojosa
Neurocirujano pediátrico
H. San Joan de Deu
Barcelona



Jordi Giralt
Oncólogo radioterápico
H. Vall d'Hebron-Barcelona



Èlida Vázquez
Neurorradióloga pediátrica
H. Vall d'Hebron-Barcelona



Eloy Rivas
Neuropatólogo
H. Virgen del Rocío-Sevilla



Michele Biscuola
Biólogo molecular
H. Virgen del Rocío-Sevilla

SIOP Ependymoma II:
En **España**:18 centros



2.- Necesidades previas del proyecto

Puesta en marcha del ensayo

Aprobaciones de Agencia Española del
Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)

Aprobación del Comité ético
(iniciales y enmiendas)

Apertura de centros

Revisión centralizada de AP

Gestión de póliza de seguro

Traducción de documentos

Gestión de contratos con los centros

Soporte integral a los investigadores

Revisión centralizada
de imágenes radiológicas

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	TOTAL
ayo clínico							
ENDYMOMA II	1772,70	1772,70	6103,66	5.925,81 €	11.022,02 €	724,91 €	27.321,8 €
servicios				5.472,00 €	Desde abril 2017: 22.000 Euros		
poliza de seguro	1772,70	1772,70	6103,66	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
servicios mensajería				153,21 €	1.360,46 €	74,91 €	1.588,58 €
plataforma imágenes radiológicas				300,00 €	1.800,00 €	150,00 €	2.250,00 €
sondas RELA-AP					1495,56		

(AEMPS)

- Aprobación del Comité ético (iniciales y enmiendas)
- Apertura de centros
- Gestión de contrato de centros
- Traducción de documentos

Póliza de seguro

Sondas AP-RELA

JORNADA APU SOBRE LA INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER INFANTIL EN ESPAÑA

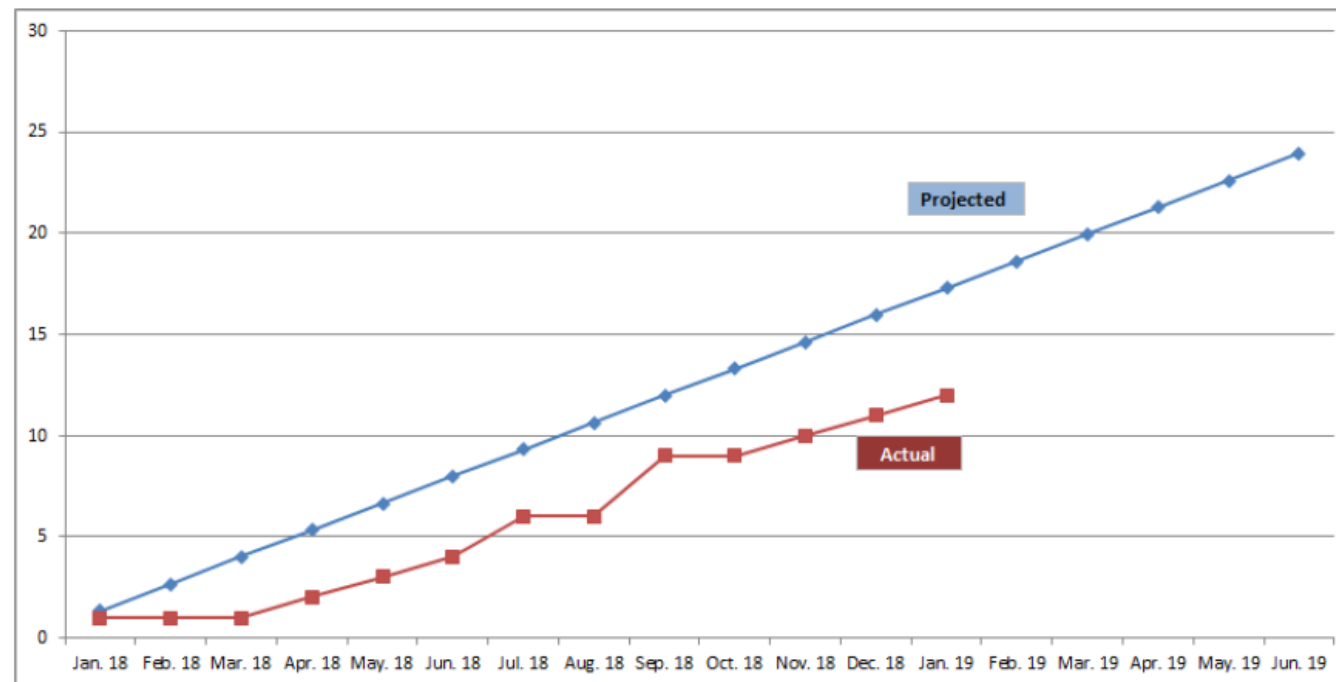
26 febrero 2019 - IIS La Fe - Valencia

4.- Logros

Nº	Site	Ethics Approved	Site Contract signed	Initiation Process completed (ready to recruit)
1	Hospital Regional Universitario Málaga	YES	YES	YES
2	Hospital Universitario Virgen del Rocío	YES	YES	YES
3	Hospital Universitario Miguel Servet	YES	YES	YES
4	Hospital Universitario Central de Asturias	YES	YES	YES
5	Hospital Universitari Son Espases	YES	YES	YES
6	Hospital Universitario de Canarias	YES	YES	YES
7	Hospital Sant Joan de Déu	YES	YES	YES
8	Hospital Universitari Vall d'Hebron	YES	YES	YES
9	Hospital Universitario Cruces	YES	YES	YES
10	Hospital Clínico Universitario de Santiago	YES	YES	YES
11	Hospital Universitario 12 de Octubre	YES	YES	YES
12	Hospital General Universitario Gregorio Marañón	YES	YES	YES
13	Hospital Universitario La Paz	YES	NO	NO
14	Hospital Infantil Universitario Niño Jesús	YES	YES	YES
15	Hospital Universitari i Politècnic La Fe	YES	In process	NO
16	Hospital General Universitari d'Alacant	YES	YES	YES
17	Complejo Hospitalario de Navarra B	YES	YES	YES
18	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	YES	YES	YES

4. ACCRUAL RATE AND GENERAL TABLE OF RECRUITED SUBJECTS

4.- Logros



Accrual Rate (Spain):

Projected monthly accrual rate (average) in Spain: 1.33 patients/month

Actual monthly accrual rate (average) in Spain: 0.92 patients /month

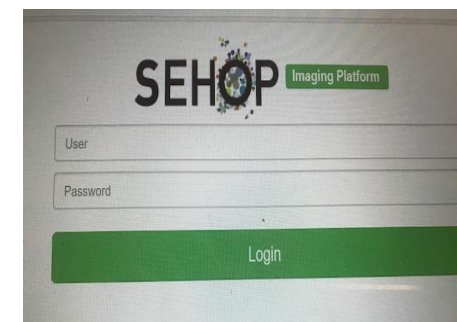
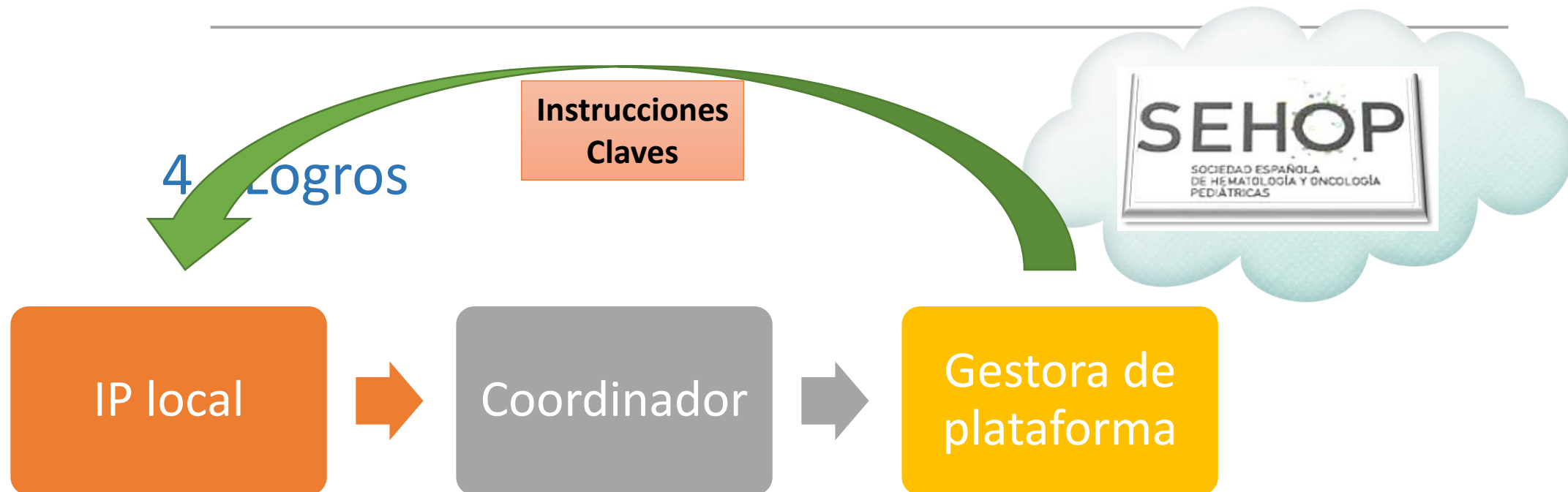
4.- Logros

Nº	Site Name	Date of entry	Patient ID	Step	Randomisation result
1	H. U. Vall d'Hebron	19/01/2018	604-001 (150)	Stratum 2	VEC + HD-MTX
2	H. U. Vall d'Hebron	05/04/2018	604-002 (162)	Stratum 2	VEC + HD-MTX
3	H. U. Virgen Arrixaca	17/05/2018	606-001 (175)	Observational	NAP
4	H. C.U. Santiago	18/06/2018	602-001 (182)	Stratum 1	cRT+ Observation
5	H. R. U. Málaga	02/07/2018	610-001 (186)	Stratum 2	VEC
6	H. U. Cruces	18/07/2018	614-001 (187)	Observational	NAP
7	H. G.U. Alicante	10/09/2018	613-001 (197)	Stratum 1	cRT + Maintenance CT
8	H. U. Cruces	14/09/2018	614-002 (200)	Observational	NAP
9	H. U. 12 de Octubre	27/09/2018	605-001 (204)	Screening failure: pathology ineligibility	
10	H. U. Virgen Rocío	27/11/2018	609-001 (220)	Staging	NAP
11	H. Sant Joan de Déu	17/12/2018	607-001 (227)	Observational	NAP
12	H. U. Virgen Rocío	29/01/2019	609-002 (239)	Staging	NAP

Site	N (%)
H. U. Vall d'Hebron	2 (17)
H. U. Cruces	2 (17)
H. U. Virgen del Rocío	2 (17)
H. U. Virgen de la Arrixaca	1 (8)
H. C.U. Santiago	1 (8)
H. R. U. Málaga	1 (8)
H. G. U. Alicante	1 (8)
H. U. 12 de Octubre	1 (8)
H. Sant Joan de Déu	1 (8)
TOTAL	12 (100)

4.- Logros: estudio BIOMECA

Center N°	Patient N°	Informed consent Staging	Date of randomisation Or Date of Inclusion observational study	Stratum 1,2,3 Observational study (obs) O/N	BIOMECA consent ?	Pathology number	Number of blocks	Storage location
604	1	19/01/2018	13/02/2018	ST2	Yes	18B2568	1	CBTRC Nottingham, according to local HTA rules
604	2	05/04/2018	25/04/2018	ST2	Yes	18B10803 A1	1	CBTRC Nottingham, according to local HTA rules
606	1	17/05/2018	11/06/2018	staging + obs	?	18B007390 / 18B14959	1	CBTRC Nottingham, according to local HTA rules
602	1	18/06/2018	05/07/2018	ST1	?	18B18491 / 18B24632-02	1	CBTRC Nottingham, according to local HTA rules
610	1	02/07/2018	11/10/2018	ST2	?			
614	1	18/07/2018		staging	Yes	B18-20457 / 18B21769	1	CBTRC Nottingham, according to local HTA rules
613	1	26/09/2018	27/09/2018	ST1	?	18B11682 B2 / 18B25109	1	CBTRC Nottingham, according to local HTA rules
614	2	14/09/2018		staging	Yes	B18-024178 B3 / 18B25770	1	CBTRC Nottingham, according to local HTA rules
605	1	27/09/2018		staging	?	B18-27365 A1 / 18B27032	1	CBTRC Nottingham, according to local HTA rules
609	1	27/11/2018		staging	Yes	18B31249 A2	1	CBTRC Nottingham, according to local HTA rules
607	1	17/12/2018	05/02/2019	staging + obs	Yes	18B36027 / 18B31134-03	1	CBTRC Nottingham, according to local HTA rules
609	2	29/01/2019		staging	Yes			



5.- Visión de futuro

Duración
del ensayo

- Hasta 2021

Reclutamiento

- 9 centros no han iniciado reclutamiento

Presupuesto
anual

- **10.000-12.000 Euros**

6.- Conclusiones

Ensayo SIOP Ependymoma II

- Reclutamiento en España desde enero 2018
- Progresión de reclutamiento
- Calidad: Revisión AP y de imágenes

Beneficios SEHOP

- Pacientes con ependimoma fuera de protocolo
- Aplicación a otros ensayos/estudios

APU

- Garantiza sostenibilidad, calidad y continuidad del estudio

